

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1939-1940. N° 97

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES MÉNINGITES
CÉRÉBRO-SPINALES
PAR
LE SÉRUM ET LES SULFAMIDES

Travail de la Clinique des Maladies infectieuses
(Prof. J. Chalier)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

et soutenue publiquement le 5 avril 1940

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert SIRAUDIN

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Né à Blany-Laizé (Saône-et-Loire), le 24 janvier 1913

MACON

IMPRIMERIE PROTAT FRÈRES

1940



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1939-1940. No 97

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU
TRAITEMENT DES MÉNINGITES
CÉRÉBRO-SPINALES
PAR
LE SÉRUM ET LES SULFAMIDES

Travail de la Clinique des Maladies infectieuses
(Prof. J. Chaliér)

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ de MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
et soutenue publiquement le 5 avril 1940

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Albert SIRAUDIN

Diplômé d'Hygiène et de Microbiologie

Né à Blany-Laizé (Saône-et-Loire), le 24 janvier 1913

MACON

IMPRIMERIE PROTAT FRÈRES

1940

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ.
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVÉ-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales.....	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements	PATEL.
Clinique ophtalmologique.....	BERARD.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique.....	LEPINE (J.).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.....	MOURIQUAND.
Clinique urologique.....	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique	FLORENCE.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL.
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie.....	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique.....	CORDIER.
Chirurgie opératoire.....	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J.-F. MARTIN.
Médecine légale.....	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.



PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	FROMENT (R.).
CHAMBON	PIGEAUD	LEVRAT	MARTIN (P.-E.).
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON	MOUNIER-KUHN
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY	BROUSSY
SEDALLIAN	JOSSERAND	ROMAN	PIFFAULT
CREYSSEL	MORIN	PEYCELON	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	JOURDAN	

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. Joseph CHALIER, président,	
SEDALLIAN et LEVRAT, agrégés.	, assesseur ;

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MES PARENTS

En faible témoignage de ma reconnaissance.

A MA FEMME

Dont la tendresse et l'affection entourèrent toute ma vie d'étudiant.

A MES FILS

Qui furent pour moi un puissant réconfort.

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE DOCTEUR JOSEPH CHALIER

Professeur à la Faculté.

Médecin des Hôpitaux.

Chevalier de la Légion d'Honneur.

Nous le remercions d'avoir bien voulu nous aider dans le choix de cette thèse dont il nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre très respectueuse gratitude.

A NOS JUGES

A MONSIEUR LE DOCTEUR PAUL SÉDALLIAN

Professeur agrégé à la Faculté.

Médecin des Hôpitaux.

Chef de service à l'Institut bactériologique.

Chevalier de la Légion d'Honneur, Croix de Guerre.

Dont nous avons pu apprécier l'enseignement clair et précis pour notre Diplôme d'Hygiène.

Nous le prions d'agréer l'expression de notre profonde reconnaissance pour avoir accepté de juger cette thèse.

A MONSIEUR LE DOCTEUR MARCEL LEVRAT

Professeur agrégé à la Faculté.

Médecin des Hôpitaux.

Hommage respectueux.

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR M. FLOTARD

Ex-interne des Hôpitaux.

Nous la remercions bien vivement
de toute l'aide qu'elle nous a apportée
dans la confection de cette thèse, en
des circonstances difficiles.

En modeste témoignage de notre très
profonde reconnaissance.

Introduction

Les périodes de guerre paraissent toujours modifier jusqu'à un certain point l'état sanitaire des pays frappés, et cela même à une assez grande distance des zones dites « du front ».

Est-ce à ce fait qu'il faut attribuer une véritable recrudescence de l'activité du méningocoque dans la région lyonnaise ?

Toujours est-il que, pendant ces dernières années, alors que les différentes divisions de la Clinique des Maladies Contagieuses voyaient leurs effectifs se maintenir à un taux à peu près constant (avec une certaine diminution des cas de diphtéries depuis la vaccination anti-diphtérique), les méningites cérébro-spinales ne se voyaient plus qu'à l'état de cas isolés survenant de loin en loin.

Après quelques mois de guerre, la situation allait se modifier et nous avons eu jusqu'à cinq cas de méningites soignés simultanément à la Clinique, fait qui ne s'était pas vu depuis de longues années.

Étant ainsi placés devant la nécessité d'acquérir un certain entraînement pour traiter avec le plus d'efficacité possible ces cas si nombreux, nous avons été amenés à relire les différents travaux et publications de ces dernières années sur les moyens de combattre cette affection

si redoutable qui donnait en général un pourcentage si important de mortalité.

Il nous est apparu que si la découverte des sulfamides avait été un élément de tout premier ordre, devant apporter un appoint considérable dans le traitement des méningites cérébro-spinales, leur utilisation avait donné lieu à un enthousiasme un peu exclusif et frénétique ; il en a d'ailleurs été ainsi pour bien d'autres affections, et déjà sont apparus des rappels à la prudence et à la modération.

Sans doute nous sommes convaincus de leur utilité ; nous avons systématiquement donné des sulfamides, au moins per os, à tous nos malades, mais nous avons eu trop de succès avec le sérum anti-méningococcique pour ne pas croire que celui-ci soit d'un intérêt certain et cela d'une façon qu'il est impossible de prévoir d'avance lorsqu'on commence à traiter un malade. Aussi, comme le montrent nos observations, nos malades ont tous reçus du sérum en assez grosses quantités, au moins pendant les premiers jours, par la triple voie intra-rachidienne, intra-veineuse et intra-musculaire.

Est-ce au sérum, est-ce aux sulfamides qu'il faut attribuer cette série de cas particulièrement heureux ? La question semble difficile à trancher ; peut-être l'association de ces deux médications a-t-elle augmenté leur efficacité respective ?

Toujours est-il que, le résultat seul devant être considéré, nous n'avons certes pas regretté d'avoir mis en œuvre ces deux thérapeutiques qui nous ont donné la joie de voir guérir rapidement tous nos petits malades, dont plusieurs étaient atteints de formes particulièrement sévères.

CHAPITRE I

Le sérum anti-méningococcique

Avant l'institution de la sérothérapie anti-méningococcique la mortalité dans la méningite cérébro-spinale oscillait, d'après Dopter, entre 60 et 80 %.

On a donc la notion qu'il s'agit d'une affection susceptible de guérison spontanée ou tout au moins par simple thérapeutique symptomatique : application de glace, balnéothérapie chaude. D'ailleurs la simple ponction lombaire évacuatrice a donné à nombre d'auteurs d'excellents résultats ; chaque évacuation de liquide purulent paraissant suivie d'amélioration.

Les principaux protagonistes du sérum Flexner en Amérique, Kolle et Wassermann en Allemagne, Markl en Autriche, Dopter en France.

Lors de l'épidémie de 1908 et dans les années qui suivent on note l'influence bienfaisante du sérum.

Les statistiques de cette époque comportent un abaissement considérable de la mortalité ; elle s'abaisse à 20 % et même au-dessous dans les statistiques de P. Teissier à l'Hôpital Claude-Bernard, elle atteint 10,9 % dans la statistique de Netter et Debré.

Les divers auteurs reconnaissent que non seulement le sérum abrège la durée de la maladie mais qu'il diminue la fréquence des complications.

Mais après 1910, tant en Angleterre qu'en France, on constate que le sérum semble donner des résultats moins satisfaisants.

On attribue les échecs à l'existence de germes voisins du méningocoque de Weischselbaum : les para-méningocoques isolés dès 1909 par Dopter. Dans ces cas des essais de sérothérapie anti-paraméningococcique sont alors tentés avec succès.

Jusqu'à la guerre de 1914 l'efficacité de la sérothérapie paraît incontestable.

En 1917, la situation se modifie totalement. Le méningocoque prédominant ne serait plus le même. Nicolle, Debains et Jouans distinguent les types A, B, C, D, dont le type A correspond au méningocoque, les types B, C et D aux paraméningocoques de Dopter.

On préconise alors sous l'influence de Netter, de Dopter et Dujarric de la Rivière l'identification aussi rapide que possible de la race de méningocoque en cause et l'emploi de sérums monovalents correspondants.

Notons que les résultats obtenus pendant la guerre de 1914-1918 varient notablement suivant les auteurs et les régions.

Alors que dans la région d'Orléans, Hallé signale l'échec à peu près constant de la sérothérapie, pendant cette même période Rist affirme que dans les hôpitaux de la vallée de la Loire, l'efficacité du sérum était frappante au plus haut degré : « Je me souviens d'avoir tiré d'affaire en quelques heures des hommes atteints de formes foudroyantes de méningite qui dès le premier jour étaient tombés dans le coma. Il ne s'agissait pas

d'une action de drainage de pus effectué par ponctions lombaires répétées. Une seule P. L. suffisait à faire sortir les malades du coma et à modifier la situation de la façon la plus dramatique. » (Soc. médic. des hôpit. de Paris, 12 octobre 1937).

M^{lle} Condat, dans les Archives de médecine des enfants en septembre 1918, présente 47 méningites soignées de 1913 à 1917, dont 36 à méningocoques, traitées toutes par le sérum (2, 3 ou 4 injections en moyenne, de l'Institut Pasteur) avec 9 morts, soit une mortalité de 25 %. Elle remarque l'insuccès fréquent de la sérothérapie chez le nourrisson, cependant une fillette de six mois a guéri après trois injections (75 cc. de sérum), une autre de dix mois, traitée seulement le 17^e jour, a guéri après 5 injections (115 cc.).

Cependant P. Teissier, en 1925, voit, malgré la sérothérapie, la mortalité des méningites cérébro-spinales, à l'hôpital Claude-Bernard, atteindre et dépasser même le coefficient de 80 %, et devant un résultat aussi décourageant, il se demande s'il ne faut pas cesser de croire à l'activité du sérum anti-méningococcique.

La même année, en décembre 1925, à la Société médicale des Hôpitaux de Lyon, Dufourt et Sédallian constatent l'inefficacité du traitement sérothérapique dans certaines méningites cérébro-spinales.

Mouriquand et Sédallian (Soc. médic. des hôpit. de Lyon, mars 1929) analysent les causes d'échecs du traitement (cloisonnements, méningites sériques précoces, méningites à méningocoques B plus résistants, méningocoques à antigènes complexes de Christensen ; association microbiennes), et constatent que l'on observe

beaucoup de méningites cérébro-spinales contre lesquelles la sérothérapie paraît inefficace.

Cependant, Dopfer, en 1929, dans un article du *Paris Médical* sur les maladies infectieuses, constate une tendance pessimiste au sujet du traitement sérothérapique.

Une statistique de Lesné à l'hôpital Trousseau, s'étendant de 1928 à 1933, porte sur 47 cas de méningites traitées par le sérum et ayant donné 21 guérisons et 26 décès, soit une mortalité de 55 %.

Le Dr Broquet ayant procédé en 1930 à une enquête sur les résultats de la sérothérapie spécifique en France dans les méningococcies, a pu rassembler des statistiques étendues, dans une communication au Comité permanent de l'Office international d'Hygiène (octobre 1930).

Il ressort de l'étude de ces statistiques que chez les nourrissons et les enfants jusqu'à l'âge de 15 ans (statistiques de Debré et Hospices civils de Lyon) la mortalité globale reste très élevée (54 à 82 %).

Dans l'armée et la marine de guerre, dans les Hospices civils de Paris et de Lyon, le pourcentage global moyen de la léthalité oscille autour de 35 %.

Le Dr Broquet conclut en disant : « Si l'on compare ces chiffres à celui de 65 % indiqué comme pourcentage de la léthalité dans les cas non traités, il semble que l'on puisse conclure en France à l'efficacité des sérums anti-méningococciques. Mais il n'est pas superflu de chercher encore à améliorer la préparation des sérums et leur mode d'application, tout en recommandant de ne pas limiter la thérapeutique de la méningite cérébro-spinale à leur emploi exclusif. »

J. Cantacuzène rapporte en 1930, au Comité permanent de l'Office international d'Hygiène publique, une nouvelle statistique de 101 cas recueillis dans le service clinique infantile de Bucarest (80 cas) et dans le service des maladies contagieuses de l'Hôpital Militaire Central (21 cas). Sur 101 cas il y eut 19 décès, soit une léthalité globale de 18,8 %, Cantacuzène conclut qu'il n'y a vraiment pas lieu de proclamer la faillite de la sérothérapie.

Marquézy faisant remarquer l'évolution différente de la maladie suivant les années, note qu'en 1929, neuf cas de méningites traités par le sérum ne lui ont donné que deux guérisons, alors qu'en 1932, sans modifier la thérapeutique, sur neuf cas, il eut sept guérisons.

Les statistiques de Paiseau en cette heureuse année 1932, à l'Hôpital Trousseau, portent sur 13 cas, tous guéris par le sérum.

A Lyon, une étude très complète de 116 cas de méningites cérébro-spinales à méningocoques traités dans le service du Pr. Chalier a été faite, tant au point de vue clinique que thérapeutique, dans la thèse de Boyer parue en 1932.

Après avoir précisé le mode d'utilisation du sérum polyvalent en séries biquotidiennes d'injections par les trois voies d'introduction (intra-rachidienne, intra-veineuse et intra-musculaire) il remarque, en se basant sur ses observations, que la méningite ainsi traitée évolue souvent très rapidement vers la guérison : « Il n'est pas rare, 24 à 48 heures après le début de la sérothérapie, de noter un amendement très net des signes essentiels : céphalée, délire, coma, contractures, et cette

amélioration s'accuse encore les jours suivants. L'examen quotidien du L. C. R. prend une importance toute spéciale : le liquide s'éclaircit, devient plus ou moins rapidement suivant les cas aussi translucide qu'à l'état normal. »

Les résultats généraux du traitement ainsi conduit, d'après les principes établis par le Pr. Chaliér sont consignés dans les statistiques de Boyer qui, portant sur 99 cas sans association microbienne, se répartissent de la façon suivante :

23 cas chez le nourrisson et l'enfant : 11 guérisons, 12 décès soit 47,82 % de guérisons.

76 cas chez l'adulte : 38 guérisons, 38 décès soit 50 % de guérisons.

Encore faut-il remarquer que ces statistiques sont faites en additionnant tous les cas entrés dans le service, quel que fût leur état et le laps de temps qui s'était écoulé depuis le début de leur maladie.

En effet, la précocité du traitement sérothérapique a une importance capitale au point de vue du résultat final, ainsi que le montrent des statistiques personnelles du Pr. Chaliér. Il a noté que sur 52 malades traités entre le premier et le troisième jour de leur maladie la mortalité a été de 38,46 % ; sur 27 malades vus du quatrième au sixième jour la mortalité a été de 55,55 % ; tandis que pour 14 malades vus après le septième jour la mortalité s'élève à 78,57 %.

En somme, on constate, en suivant les diverses statistiques publiées, que si les résultats varient d'une année à l'autre, et parfois, pour une même année, d'une

région à l'autre, l'action heureuse plus ou moins marquée du sérum est un fait partout reconnu.

Quant aux variations de cette action, on peut se demander si dans ce problème il ne s'agit pas, plutôt que d'années et de cycles, de souches microbiennes différentes ? Peut-être, à un moment donné, le sérum mis à notre disposition n'est-il pas adapté à la souche prédominante.

Citons également l'opinion de Jausion (Soc. méd. des hôpit. de Paris, 22 octobre 1937) : « Il existe, à n'en pas douter, en dehors de toute question de typicité des méningocoques, des variations annuelles de sa virulence ainsi que de ses propriétés biologiques. Alors qu'en 1923, M. Dopter m'avait envoyé à Rochefort pour y effectuer toutes recherches bactériologiques sur l'épidémie des méningites cérébro-spinales en cours, j'ai pu dénoncer avec certitude le méningocoque B comme étant le seul germe en cause. Et pourtant la sérothérapie strictement homologue échoua pour deux des malades traités. Or chez ces deux patients, la P. L. révéla, dans les heures précédant l'agonie, l'association au méningocoque B d'un diplo-streptocoque capsulé, Gram +, en tous points comparable au germe que les bactériologues de jadis accusaient sous le nom de streptocoque de Bonome de susciter la méningite épidémique. »

CHAPITRE II

Les médications adjuvantes

Les moyens adjuvants de la sérothérapie ont été étudiés par Boidin, au Congrès français de médecine de Bordeaux en 1923.

Devant les insuccès de la sérothérapie, divers auteurs ont essayé de nombreux agents thérapeutiques en les employant le plus souvent comme moyens adjuvants de la sérothérapie, ou dans certains cas comme médication unique.

Nous ne ferons que les énumérer ici, leur étude détaillée ne rentrant pas dans le cadre de ce travail.

I. — BACTÉRIOTHÉRAPIE.

Les premières tentatives furent faites en Angleterre et en France par Boidin et Weissembach en 1915, dans les méningococcies soit méningées, soit septicémiques qui résistent au sérum.

Cette méthode a été employée avec des succès très variables tant en France qu'à l'étranger.

Les vaccins utilisés sont soit des auto-vaccins soit des stocks-vaccins.

II. — PYOTHÉRAPIE.

L'abcès de fixation avait déjà été utilisé avec succès en 1905, par Arnozan, Sabrazés et Carles, dans trois cas de méningites cérébro-spinales. L'apparition de la sérothérapie fit perdre de vue cette méthode.

A partir de 1915, Boidin la préconise à nouveau comme traitement complémentaire après échec de la sérothérapie et rapporte plusieurs cas de méningites cérébro-spinales heureusement influencés par l'abcès de fixation.

Avec cette méthode comme avec les autres des résultats favorables et des échecs sont signalés.

Remarquons que dans les Archives de Médecine des enfants, en juin 1939, Lereboullet, Bernard et Villey publient l'observation d'une méningite cérébro-spinale prolongée, cachectisante, compliquée de cécité et de surdité, qu'ils ont traitée par l'ensemble :

Sérum anti-méningococcique B.

Sulfamides (1162 F).

Endoprotéines de Reilly.

Abcès de fixation.

Ils notent que l'abcès de fixation paraît avoir été des plus utiles, car la disparition des méningocoques dans le L. C. R. et le retour à l'apyrexie ont coïncidé avec la fin du développement de l'abcès.

III. — PROTÉINOTHÉRAPIE.

L'introduction par voie parentérale d'une albumine étrangère au cours d'une infection peut être suivie d'une amélioration franche, parfois brutale. Les substances injectées dans ce but au cours des infections à méningocoques comprennent surtout les peptones, les albumines du sang, les protéines microbiennes.

IV. — MÉTAUX COLLOÏDAUX.

Ils furent employés en injections intra-rachidiennes pour lutter contre la méningite avant l'ère sidotherapique ; le collargol et l'électrargol ont été utilisés avec d'assez nombreux cas favorables. Ils ont été employés en injections sous-cutanées, intra-musculaires et surtout intra-veineuses pour lutter contre la septicémie.

V. — ARSÉNO-BENZÈNES.

A part quelques résultats favorables obtenus par Ribierre, Hébert et Bloch, ils ont donné de nombreux échecs.

Enfin deux méthodes de traitement furent instituées plus récemment :

L'endoprotéine méningococcique.

La chimiothérapie acridinique.

VI. — ENDOPROTÉINOTHÉRAPIE.

En 1926, Reilly et Lütton appliquant à la désintégration des corps microbiens la technique de Besredka et Gordon obtiennent un produit riche en protéines microbiennes, mais dépourvu de toxicité qu'ils dénomment endoprotéine méningococcique.

Divers auteurs parisiens ont utilisé l'endoprothéinothérapie dans le traitement des méningites à méningocoques en injections intra-rachidiennes et intra-musculaires, ainsi que dans les méningococcémies. L'endoprotéine semble agir mieux lorsque la méningite évolue depuis quelques jours, elle est alors utilisée après une interruption de deux ou trois jours de la sérothérapie.

Les résultats observés dépendent d'une action de choc protéinique, plutôt que d'une action spécifique proprement dite.

VII. — LA CHIMIOTHÉRAPIE ACRIDINIQUE.

La chimiothérapie développée par Erlich avait donné des résultats extraordinaires dans le traitement des maladies à protozoaires. Mais les essais effectués par Morgenroth en vue d'appliquer cette méthode aux maladies bactériennes n'ont pas donné les résultats qu'il en espérait.

L'école bactériologique anglaise (Wright) a démontré que, à l'exception peut-être de l'optoquine, tous les

produits proposés nuisent tellement aux tissus et contrarient en particulier si gravement l'action des leucocytes que le processus de défense normal de l'organisme s'en trouve gravement altéré.

Quant à l'optoquine, elle apparut si toxique pour le système nerveux central que son emploi n'a jamais pris un grand développement.

Le meilleur remède contre les bactéries pyogènes parut bien être la trypaflavine.

En 1925-26, Freidmann et Deicher font avec d'heureux résultats les premières injections intra-veineuses de trypaflavine dans un cas de méningococcémie à forme traînante. Ces auteurs appliquent aussi au traitement de quelques méningites cérébro-spinales les injections sous-arachnoïdiennes de trypaflavine en solution à 1 pour 1.000.

Le 15 décembre 1928, Darre, Albot, Berdet et Lafaille rapportent à la Société de Biologie, deux cas de septiciémie méningococcique subaiguë vaincus rapidement par la gonacrine intra-veineuse.

En juillet 1929, Chavany, Vannier et Boiran font part à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris de leurs premiers essais d'injection de trypaflavine dans les espaces sous-arachnoïdiens.

A la séance suivante, Chavany, Arnaudot et Gailhard rapportent l'observation d'un cas de méningite cérébro-spinale traitée uniquement par la trypaflavine intrarachidienne. Cinq jours de suite ils pratiquent par ponctions étagées des injections d'une solution de trypaflavine variant de 1 pour 5.000 à 1 pour 50.000. Au septième jour une rechute est jugulée par une nouvelle injection.

Veillon, R. Martin et Et. Roux, communiquent, en novembre 1929, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, un nouveau cas de septicémie à méningocoque guérie par l'acridine.

Par la suite de nombreux auteurs ont rapporté aux différentes sociétés savantes des cas de guérison de méningites ou de méningococcémies par la gonacrine.

D'après ces différentes observations, les dérivés de l'acridine paraissent bien doués d'une certaine efficacité dans les différentes infections à méningocoques. Mais il importe aussi de rappeler que les dérivés acridiniques ne sont pas toujours dépourvus de toxicité, même avec la posologie courante. A côté d'incidents sans gravité, on a signalé de véritables accidents hépatiques et surtout rénaux avec azotémie grave.

Ainsi se résumait, jusqu'en 1935, l'ensemble des moyens qui permettaient aux cliniciens de lutter contre le méningocoque.

Il comportait essentiellement comme base du traitement la sérothérapie, qui, malgré certaines séries défavorables, donnait de bons résultats à condition d'être appliquée de façon précoce et intensive.

Par ailleurs une série de médications adjuvantes, ayant donné quelques succès, mais ne paraissant pas devoir supplanter en aucune façon le sérum anti-méningococcique.

En 1935, la découverte du Protonsil par Domagk devait révolutionner la chimiothérapie des infections bactériennes et apporter au traitement des méningites cérébro-spinales une aide extrêmement importante et efficace.

CHAPITRE III

Les sulfamides

Leur action avait été entrevue en 1935 par A. Moulonguet, J. Piquet et P. Delobel.

Domagk et ses collaborateurs Mietzsch et Klarer furent les premiers à démontrer, dès 1935, que certains dérivés benzéniques appartenant au groupe des chrisoïdines sulfamidées sont capables de déterminer la guérison des infections streptococciques expérimentales de la souris.

La découverte du Prontosil ou sulfamido-chrysoïdine apparut hors ligne au fur et à mesure que les recherches concernant la chimiothérapie des maladies infectieuses s'amplifièrent.

Ce qui donne immédiatement un gros intérêt à ce remède, c'est qu'il est peu toxique, peut être administré par voie buccale et peut triompher d'une dose plusieurs fois mortelle de streptocoques.

Peu après la communication de Domagk, une publication parut en France à propos d'un produit apparenté, donnant d'aussi bons résultats : le Rubiazol.

Dans sa première publication, Domagk n'a fourni aucune indication quant au mode d'action du prontosil chez l'homme. Cette substance n'aurait aucune sorte de pouvoir bactéricide *in vitro*, ce qui constitue un fait tout à fait nouveau de la chimiothérapie anti-bactérienne.

La tryaflavine et l'optoquine sont en même temps des antiseptiques, mais le Prontosil qui est beaucoup plus efficace ne semble pas avoir cette propriété.

Dans la suite, des collaborateurs de Fourneau (M. et M^{me} Tréfouel, Nitti, Bovet, 1935, 1936) ont montré que dans l'organisme les dérivés azoïques agissent après avoir subi un processus de réduction et en libérant un corps incolore, peu toxique, très actif : le para-amino-phényl-sulfamide, 1162 F, appelé plus brièvement, à l'exemple des Anglais et des Américains, sulfanilamide.

Un examen plus détaillé montra bientôt que le sulfanilamide, substance très simple et depuis longtemps connue pouvait remplacer les substances précitées, à tel point qu'on peut admettre que celles-ci agissent parce qu'elles libèrent du sulfanilamide.

On a pu montrer que si les dérivés azoïques n'exercent pas *in vitro* d'action microbicide, par contre le para-amino-phényl-sulfamide en exerce une des plus nettes (Colebrook et Buttle 1936. — F. Nitti et D. Bovet 1936).

De plus le sang des malades traités par les dérivés azoïques acquiert rapidement un pouvoir microbicide *in vitro*.

Introduit par voie buccale, le 1162 F se retrouve rapidement dans le sang. En outre il franchit aisément la barrière choroïdienne et diffuse rapidement dans le L. C. R. Avec des doses élevées de sulfamides per os on retrouve entre 4 et 10 milligrammes pour 100 de sulfamide dans le L. C. R.

Le 1162 F est rapidement éliminé de l'organisme, presque en totalité par le rein, soit sous forme acétylée, soit sous forme libre. Après l'administration d'une dose

unique, on trouve déjà au bout de deux heures une quantité importante de sulfamide dans le sang, les urines, le L. C. R. Le taux augmente jusqu'à la troisième ou quatrième heure, puis diminue rapidement. Le 1162 F est complètement éliminé dans l'organisme au bout de 24 heures. (Marshall, Cutting, Emerson, 1937.)

Ceci justifie en clinique l'emploi dans les méningites de doses élevées de 1162 F par voie buccale et l'association à cette thérapeutique buccale qui doit rester primordiale d'injections intra-rachidiennes de la solution de sulfamide.

Enfin ces données sur l'élimination rapide du médicament font comprendre l'utilité d'administrer celui-ci à doses fractionnées pour pouvoir conserver dans l'organisme un taux constant de sulfamide.

MODE D'ACTION DU SULFANILAMIDE.

Selon les auteurs le sulfanilamide agit soit sur la bactérie même ou sur ses produits pathogènes, soit sur le mécanisme défensif de l'organisme infecté. Il est possible que ces deux actions interviennent à la fois.

De très nombreux travaux ont été publiés sur ce sujet ; leur lecture ne permet qu'une conclusion, c'est que le caractère particulier de l'action de ce groupe de médicaments n'est pas éclairci. Tout ce qu'on peut dire c'est que ces médicaments doivent posséder des propriétés particulières combinées, car si on considère chacune des actions qu'on a découvertes, elle ne peut jamais à elle seule expliquer les succès obtenus.

Lévaditi et ses collaborateurs, étudiant le rôle des sulfamides dans les pneumococcies expérimentales, écrivent que « les dérivés benzéniques sulfurés agissent sur le germe pathogène par l'intermédiaire de l'organisme dont le rôle consiste à transformer le médicament, à régler le rythme de son élimination et surtout à entraver la multiplication normale du microbe, à empêcher sa capsulogénèse et à assurer sa destruction temporaire ou définitive au moyen de l'appareil phagocytaire ».

Mais cette action décapsulante n'existe certainement pas dans tous les cas. On peut constater un effet thérapeutique sans que les capsules soient modifiées. Des infections causées par des bactéries non capsulées (notamment la méningite cérébro-spinale) sont puissamment influencées.

La neutralisation des endotoxines pourrait peut-être constituer une partie importante de l'action exercée par le sulfanilamide ; mais il est difficile à ce sujet d'échapper à l'objection suivante : les endotoxines qui doivent différer beaucoup entre elles, seraient donc toutes rendues inactives par la même substance ? Une telle uniformité est peu compatible avec les variétés symptomatologiques des infections et les particularités des agents infectants.

Le sulfanilamide, à une certaine concentration faible et exactement déterminée, agit favorablement sur la phagocytose (Finkelstein, 1938) ; mais ce dernier point est loin d'être généralement admis.

D'une manière générale on peut conclure que :

1^o La substance agirait directement sur les bactéries.

2° Cette action devrait présenter un caractère particulier et ne pourrait pas être mise sur le même plan que celle d'un antiseptique.

3° Elle laisserait en même temps intactes les fonctions des cellules de l'organisme, éventuellement elle les stimulerait.

Beaucoup d'auteurs, dont Meyer (1938), soutiennent qu'il faut stimuler cette action par les sérums qui agiraient une fois combinés avec le sulfanilamide ou ses dérivés.

4° Dans les cas d'infections par des germes virulents, la substance agit mieux que dans des cas d'infections par des germes peu virulents (Nitti et Bovet).

Enfin il est intéressant de relire les conclusions que Domagk vient de formuler récemment sur cette question (1938).

« Je suis arrivé à la conception suivante au sujet du mécanisme d'action du prontosil. Il ne s'agit pas d'une excitation non spécifique du système réticulo-endothélial, mais d'une attaque spécifique dirigée contre l'agent pathogène. Les streptocoques ne sont pas toujours tués mais ils sont cependant modifiés suffisamment pour que leur destruction définitive devienne possible du fait que les leucocytes du sang et les cellules inflammatoires tissulaires phagocytent et digèrent les germes altérés. Ainsi l'organisme reste toujours un facteur important dans la destruction définitive des microbes, la guérison apparaissant en dernière analyse, comme un processus de guérison naturelle ».

UTILISATION PRATIQUE
DE LA CHIMIOTHÉRAPIE SULFAMIDÉE.

I) *Quel médicament employer ?*

Après les recherches effectuées par M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet, qui isolèrent à partir du corps étudié par Domagk un produit non colorant très efficace expérimentalement et cliniquement : le para-amino-phényl-sulfamide, la plupart des auteurs considèrent ce noyau sulfamidé (1162 F) comme un des vecteurs essentiels de l'activité anti-bactérienne.

Effectivement ce médicament, spécialisé par des marques diverses (Septoplax, Néo-Coccy), donne d'excellents résultats, soit en comprimés dosés à 0,50 centigrammes, soit en ampoules de solution à 0,85 % pour les injections intra-rachidiennes.

En partant du noyau 1162 F, on a cherché à obtenir des molécules complexes douées d'un meilleur coefficient thérapeutique et d'une plus grande polyvalence.

C'est ainsi que Ewans et Phillips obtinrent des amides de l'acide p. amino-benzène sulfamique dérivant non de l'ammoniaque, mais d'amines organiques (amino-pyridine en particulier). C'est à ce groupe qu'appartient le 693 ou Dagénan (sulpapyridine) qui est l'a. (p. amino-benzène-sulfamido-pyridine).

Après ingestion de Dagénan, le produit que l'on trouve dans l'organisme n'est pas du p. amino-benzène-sulfamide, mais bien la molécule sulfamido-pyridine elle-même (Ewins).

Il nous a semblé que le 693 était d'une efficacité plus marquée pour le méningocoque et qu'il était mieux supporté par les malades ; c'est donc à lui que nous nous sommes adressés pour le traitement de nos méningites, soit aux comprimés de 0,50 pour l'administration par la bouche, soit aux ampoules renfermant 3 cm. d'une solution aqueuse de dérivé sodé de 693 et correspondant à 1 gr. de Dagénan pour les injections intra-musculaires.

II) *Modalités de la thérapeutique.*

a) Voie buccale.

Celle-ci est employée toutes les fois que les nausées ou les vomissements ne la rendent pas impossible. Les comprimés de sulfamide de 0,50 sont administrés toutes les 4 ou 6 heures en raison de l'élimination rapide du médicament. On associe un peu de bicarbonate de soude à chaque dose en vue d'éviter l'acidose.

La valeur de l'administration par voie buccale est très grande. Ce serait le procédé de choix, comme l'ont montré les recherches expérimentales et les faits cliniques.

M. et M^{me} Tréfouel, Nitti et Bovet, ont indiqué à propos de la thérapeutique des infections expérimentales que les médicaments sont souvent dans ces cas donnés par voie buccale et que « l'activité du prontosil soluble et même du sulfamide est plus forte lorsque le médicament est donné ainsi, que lorsqu'il est injecté par voie sous-cutanée ».

Cliniquement on a constaté le remarquable pouvoir

de pénétration du sulfamide dans tous les tissus ; deux heures après son administration il peut être retrouvé dans le sang et dans le liquide céphalo-rachidien.

On trouve généralement dans 100 cm. de sang, environ 1,5 pour 1.000 de la dose administrée la veille, par exemple 4 mmgr. si on a administré 3 gr. La concentration sanguine la plus forte est observée dans la deuxième ou troisième heure après le début de l'administration.

Il n'existe le plus souvent pas de barrière méningée, les taux trouvés dans le L. C. R. sont presque aussi élevés que dans le sang et sont atteints sans retard appréciable.

b) Voie d'administration intra-rachidienne.

Pour celle-ci nous employons la solution à 0,85 de 1162 F ; les solutions de 693 nous paraissant trop concentrées et d'une utilisation assez dangereuse par voie intra-rachidienne.

D'ailleurs M^{me} Bertrand-Fontaine et J. Schneider à la Société médicale des Hôpitaux de Paris le 19 juin 1939, à propos du traitement d'une méningite à pneumocoques par le 693, signalent l'effet indéniablement nocif de l'injection intra-rachidienne du médicament. Les auteurs avaient injecté 1 gr. de 693 en utilisant la solution sodée ramenée à 10 % dans du sérum physiologique ; leur malade présenta par la suite des phénomènes paralytiques, de la rétention d'urine, une escarre sacrée. Pour eux le solvant sodé serait responsable de ces accidents.

Nous n'avons utilisé les injections intra-rachidiennes

que dans les cas qui nous paraissaient très graves ; en effet, nous ne sommes pas persuadés, même avec la solution à 0,85 % de 1162 F, de l'inocuité totale de ce mode d'administration. On peut d'ailleurs remarquer qu'une de nos petites malades a présenté après une série de 3 injections pourtant fort prudentes et diluées dans du sérum, une hémorragie méningée (Observation VII).

D'ailleurs, la valeur de ce mode d'administration des sulfamides n'est pas reconnu par tous les auteurs.

C'est ainsi que Cawthorne écrit : « Il est douteux qu'il y ait quelque avantage à gagner en administrant le médicament par voie intra-rachidienne puisqu'il passe très vite dans le L. C. R. quand il est donné par la bouche ou par voie parentérale ».

La plupart des auteurs invoquent des raisons expérimentales et s'appuient sur les expériences de E. K. Marshall, Emerson Jr. et W. C. Cutting, concernant la concentration élevée du sulfamide dans le L. C. R. après son administration par voie buccale.

Cependant R. Martin, dans deux articles de la *Presse Médicale*, en juin 1938 et le 3 février 1940, se montre résolument partisan de ce mode de thérapeutique, au moins dans les premiers jours du traitement et cela pour plusieurs raisons :

1^o Parce qu'il y a intérêt à obtenir le plus rapidement possible un taux de concentration élevée de sulfamide dans le L. C. R. Or en donnant du sulfamide per os, la concentration reste modérée les deux premiers jours et n'atteint son maximum que le troisième jour. D'où intérêt des injections intra-rachidiennes surtout les trois premiers jours.

2° En raison de la possibilité d'une altération des méninges qui rendrait celles-ci non perméables aux sulfamides.

3° Ce mode d'administration entraîne l'obligation de la ponction lombaire répétée avec son triple intérêt : diagnostique, thérapeutique et pronostique, alors que cette dernière pourrait être négligée si l'on se contentait d'un traitement exclusif par voie buccale.

Après une nouvelle série d'expériences, R. Martin ayant constaté que l'introduction de sulfamide par voie rachidienne augmentait nettement pendant plus de six heures le taux de concentration de L. C. R., conclut que, tout en laissant la première place à l'administration des sulfamides per os, les injections intra-rachidiennes représentent néanmoins une voie adjuvante qui n'est pas dépourvue d'intérêt.

c) Autres voies d'administration.

Ce sont des voies d'appoint qui peuvent être adjointes aux voies buccales et rachidiennes en cas de difficultés d'application de celles-ci.

La voie rectale serait une voie de suppléance de choix d'après les recherches exposées dans la thèse de Gordinski (Paris, 1938).

Les voies intra-veineuses et intra-musculaires sont également d'un emploi assez fréquent et facilitent l'administration des sulfamides chez les malades qui présentent des phénomènes d'intolérance gastrique.

CHAPITRE IV

Conduite actuelle du traitement des méningites cérébro-spinales

Si nous laissons de côté les diverses médications adjuvantes, abcès de fixation, endoprotéines, etc., nous nous trouvons actuellement en possession de deux médicaments principaux dans la lutte contre le méningocoque :

le sérum anti-méningococcique,
les sulfamides.

Comme il arrive souvent lors de l'apparition d'une nouvelle thérapeutique, les sulfamides ayant donné de brillants résultats à divers cliniciens qui les ont employés, quelques auteurs, refusant toute efficacité au sérum anti-méningococcique, se sont fait les partisans enthousiastes du traitement exclusif par la chimiothérapie.

Cependant les travaux de ceux qui furent les premiers à étudier expérimentalement les résultats obtenus avec les sulfamides ne semblent pas justifier des conclusions aussi catégoriques.

En mai 1937, Braham et Rosenthal publient les premiers travaux sur le traitement de l'infection méningococcique expérimentale de la souris par le sulfamide, le sérum et l'association : sulfamide + sérum.

La comparaison porte sur dix souches de méningocoques. Sur trois d'entre elles, le médicament est plus actif, sur quatre autres le sérum agit mieux, les trois dernières souches enfin sont également sensibles aux deux thérapeutiques qui semblent même se compléter.

C'est également l'avis de T. M. Pherson-Brown. « Le sulfamide à doses de 5 mmgr., dit-il, exerce une action protectrice comparable à celle de 0,1 cc. de sérum anti-méningococcique. A l'aide de l'association du 1162 F au sérum on arrive à une protection à laquelle aucun des deux médicaments pris isolément ne peut prétendre. Et cette action est bien spécifique, car l'association de sérum anti-pneumococcique au 1162 F n'augmente pas la protection. Le pourcentage des hémocultures positives est plus faible dans le traitement mixte que dans chacun des traitements simples.

En France, Dujarric de la Rivière, Ét. Roux et J. Chev  , présentent à l'Académie de Médecine, le 10 juillet 1939, une étude sur l'association de la sérothérapie et de la chimiothérapie dans le traitement de l'infection méningococcique expérimentale. Au point de vue préventif, disent-ils, pas de différence sensible entre les deux thérapeutiques. Au point de vue curatif, les résultats des expériences établissent nettement que l'action combinée du sérum et de la sulfamide donne des résultats très sensiblement supérieurs à ceux des traitements employés isolément.

Les conclusions des différents praticiens sont assez variables quant aux résultats obtenus en clinique.

En 1937, Jewesbury publie six cas de méningites, tous guéris par l'action du sérum spécifique employé

par voie intra-rachidienne, intra-veineuse et sous-cutanée, et celle du sulfanilamide.

En Angleterre, la plus grosse statistique est fournie par Banks.

En quatre ans, il a traité 113 cas de méningites à méningocoques.

38 malades furent traités exclusivement par le sérum et donnèrent une mortalité de 16 %.

58 malades furent traités par le sérum intra-veineux et les sulfamides per os, à haute dose, avec une mortalité de 12 %.

11 malades furent traités par les sulfamides seuls avec un décès.

L'auteur conclut à l'efficacité du traitement sulfamidé, mais demande que dans tous les cas le sérum soit administré, non point par voie intra-rachidienne mais par voie intra-veineuse, et même chez les enfants par voie intra-péritonéale.

En Allemagne, en juin 1937, Pangratz publie trois cas de méningite à méningocoques traités et guéris, les deux premières par le sérum associé au Prontosil, la troisième par le Prontosil seul.

A Vienne, Jannuschke et Doppel, publient l'observation d'une méningite à méningocoque, chez une fillette de 14 ans, traitée par le sérum anti-méningococcique et l'Uliron (six tablettes en trois jours). Malgré une otite, la guérison survint sans complications, sous l'influence de l'Uliron dont l'action fut sans doute accélérée et renforcée, disent les auteurs, par l'association du sérum.

En Tchécoslovaquie, M^{lle} D. Kucérova traite quatre nourrissons, dont trois de moins de un an, par l'association : sérum + sulfamide, avec un seul décès par broncho-pneumonie.

En Égypte, Abbas-Amer, dans des statistiques s'étendant de 1933 à 1937, voit la mortalité tomber à 23 % dans les méningites cérébro-spinales depuis l'emploi des sulfamides, alors qu'auparavant elle oscillait suivant les années entre 40 et 80 %.

En France, la première observation de guérison obtenue avec traitement sulfamidé est publiée le 22 octobre 1937 à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, par Weill-Hallé, Meyer et Tiffeneau. Il s'agit d'un enfant de 13 mois atteint de méningite à méningocoque B. Après une injection de 20 cc. de sérum polyvalent, le traitement par le para-amino-phénul-sulfamide est institué au quatrième jour de la maladie à raison de 1,50 gr. par 24 heures.

En moins de 48 heures, le liquide céphalo-rachidien purulent devient limpide et stérile.

Puis Béthoux et Rochedix publient l'observation d'un adulte traité par l'association de sérothérapie et de carboxy-sulfamido-chrysoïdine. La chute de la température n'est parvenue que le jour où la chimiothérapie fut associée à la sérothérapie.

En 1938, Weill-Hallé, Cochemé et M^{lle} Lautmann, puis Lereboullet publient des cas de guérison obtenus par l'association sérum et sulfamide.

La même année, au Niger, Muraz, Chirle et Queguinier établissent les statistiques des cas de méningites qu'ils ont traitées :

a) Avec sérum seul : 49 cas, avec une mortalité de 22,44 %.

b) Avec sérum et sulfamide per os : 23 cas avec une mortalité de 8,7 %.

c) Avec sulfamide intra-rachidien : 54 cas avec une mortalité de 14 %.

d) Avec sulfamide per os exclusivement : 271 cas avec une mortalité de 10,7 %.

Mais il faut noter, à propos de ces statistiques, que quelque temps après leur parution, dans la *Presse médicale* du 16 juillet 1938, Murraz et Chirle signalent que leurs cas traités au sérum reçurent des doses beaucoup trop faibles : 40 cc. en moyenne, en deux injections intra-rachidiennes.

A la Société médicale de Nancy, de Lavergne et Helluy, à propos de six cas récents de méningites, exposent l'action du sulfamide qu'ils considèrent comme efficace, certes, mais secondaire, et devant toujours être mise en œuvre conjointement à la sérothérapie, ou après échec de celle-ci.

En somme, la majorité des cas présentés sont des cas de guérison par association des deux thérapeutiques, et même lorsque leurs auteurs ont eu l'impression que les sulfamides jouaient le rôle prédominant, ils ne se sont pas cru le droit de supprimer la sérothérapie.

Cependant L. Tixier, dans un article paru dans les *Archives de Médecine des Enfants* en octobre 1938, allait soutenir une opinion totalement différente, en se basant sur les observations de trois cas de méningites observés dans son service.

Il écrit notamment : « Nous pensons que le sérum anti-méningococcique doit être maintenant rigoureusement proscrit et cela pour plusieurs raisons : d'abord parce qu'il est presque toujours inopérant. La mortalité dans les méningites à méningocoques B du nourrisson traitées par le sérum varie suivant les épidémies de 46 à 80 % (Weill-Hallé) ; alors que le sulfamide guérit presque à coup sûr tous les cas, pourvu que le début du traitement sulfamidé soit mis en œuvre aussi près que possible du début de la maladie. Ensuite le sérum fait le premier jour donne généralement, après une incubation de 8 à 10 jours, une réaction sérique, celle-ci est d'autant plus gênante qu'il est bien difficile de savoir si les phénomènes généraux ultérieurs sont ceux de la réaction sérique ou s'ils sont au contraire les témoins d'une rechute.

L'injection intra-rachidienne de sérum est un geste inutile et néfaste puisqu'il entraîne dans la convalescence des troubles généraux d'interprétation délicate. Enfin, je suis convaincu que la sérothérapie longtemps poursuivie rend le méningocoque non seulement plus résistant à l'égard du sérum, mais, ce qui est beaucoup plus grave, vis-à-vis du sulfamide. »

A l'appui de cette thèse, on trouve dans la littérature médicale de ces deux dernières années une série d'observations de méningites, tant chez le nourrisson que chez l'adulte qui ont été guéries uniquement, par le traitement sulfamidé ; notamment les cas de Marquézy, Launay et M^{lle} Mage, celui de Darre, M^{me} Zagdoun et M^{lle} Oemischen, deux cas de R. Martin. Par ailleurs, dès avril 1937, Schwentker, Gelman et Long,

n'ont pas hésité à préconiser le traitement par les sulfamides à l'exclusion de toute sérothérapie.

Sans doute, il est incontestable qu'il serait bien tentant de supprimer complètement le traitement par le sérum qui présente évidemment de nombreux inconvénients, puisqu'il s'agit d'une thérapeutique onéreuse, nécessitant des visites médicales fréquentes et répétées, et entraînant ultérieurement des accidents sériques, dont il ne faudrait pas d'ailleurs exagérer l'importance.

Par ailleurs les partisans enthousiastes du traitement sulfamidé exclusif insistent sur la rapidité, la facilité et l'élégance des guérisons qu'ils ont obtenues.

Néanmoins, en face des succès incontestables que nous avons enregistrés jusqu'à maintenant grâce au sérum anti-méningococcique et cela même avec le sérum polyvalent qui a toujours été employé à la Clinique des Maladies contagieuses, nous nous demandons s'il est vraiment logique, devant une affection aussi grave, de se priver systématiquement d'une thérapeutique à laquelle on n'a aucun droit de refuser une efficacité certaine.

M. Ribadeau Dumas, à la Société de Pédiatrie du 21 mars 1939, reconnaît que d'après des statistiques étendues le traitement sulfamidé reconnaît quelques échecs, la mortalité serait encore de 7 à 8 %.

N'est-ce pas prendre une lourde responsabilité que de courir le risque de voir mourir un malade sans lui avoir donné toutes ses chances de guérison ?

Pour reprendre les arguments de M. Tixier, nous remarquerons que si un bon nombre de nos malades ont eu des réactions sériques, celles-ci s'accompagnent de phénomènes qui permettent d'en faire le diagnostic

et elles ne nous ont jamais fait croire à une rechute. D'ailleurs, grâce à la ponction lombaire on peut toujours suivre les modifications du L. C. R. et se faire ainsi une opinion précise sur les causes des élévations thermiques du dixième jour.

Les échecs de la sérothérapie ne nous ont jamais paru être dus à une résistance du méningocoque à l'égard du sérum par suite d'injections trop souvent répétées ; dans les cas malheureux, l'inefficacité du sérum est sensible dès les premières injections, qui restent sans effet.

En juillet 1936, un jeune malade entrant dans le service avec des signes méningés, après un mois de température oscillant entre 37 et 40° ; le médecin traitant n'avait pas songé à rattacher cet état septicémique à une méningococcémie.

Le liquide céphalo-rachidien le jour de l'entrée dans le service renfermait de très nombreux méningocoques.

Ce malade reçut pendant 19 jours des injections de sérum par les trois voies intra-rachidienne, intra-veineuse et intra-musculaire avec une dose totale de 2.110 cc. On obtint facilement la disparition du méningocoque dans le L. C. R. et la guérison du malade.

Il s'agit là d'une sérothérapie longtemps poursuivie et pourtant couronnée d'un succès qui, pour être long à obtenir, ne plaide nullement en faveur d'une sensibilisation du microbe au sérum.

Toutes les observations de guérisons que nous rapportons ont trait à des malades qui ont été traités à la fois par la sérothérapie et la chimiothérapie. La stérilisation du L. C. R. et l'apyrexie ont été obtenues

avec une rapidité qui semble bien prouver que les deux thérapeutiques associées ne voient pas leur efficacité diminuée.

Nous nous permettons de faire remarquer le résultat particulièrement brillant que représente l'observation III ; la guérison d'une méningite à méningocoque chez un enfant de deux mois nous paraissant le cas le plus jeune qui ait été rapporté jusqu'à présent.

En faveur du traitement associé, retenons aussi une remarque de M. Julien Marie à la Société de pédiatrie de Paris en 1939, rappelant qu'il avait vu dans le service du Pr. Debré une méningite à méningocoque améliorée par le Dagénan, mais la stérilisation du L. C. R. ne fut obtenue que lorsque le traitement par le sérum fut associé au sulfamide.

Nous sommes heureux de voir notre opinion sur ce sujet partagée par M. Dopter, qui écrit dans un article du *Paris médical*, à propos des maladies infectieuses en 1939 : « Il semble bien que malgré quelques insuccès, enregistrés notamment par Eldahl qui a noté avec les sulfamides une mortalité de 25 %, la chimiothérapie soit douée d'une grande efficacité pour avoir raison du méningocoque, mais on discute encore de la nécessité de la combiner à la sérothérapie ; c'est à cette méthode que s'arrête Diot (*Maroc médical*, janvier 1939).

Cette question a fait l'objet de travaux intéressants qui ont été présentés devant les Assises départementales et discutés à la réunion de l'Assemblée de Médecine générale française du 12 mai 1939. Il a été reconnu que, si la sérothérapie donnait dans l'ensemble des résultats moins satisfaisants qu'avant la guerre, la cause devait

en être cherchée dans les modifications subies par les propriétés antigéniques des méningocoques et la multiplicité des types qui s'y rapportent, si bien que les anticorps contenus dans le sérum ne correspondent pas toujours aux germes qui ont infecté le malade.

La thérapeutique par les sulfamides n'en est qu'à son début ; une plus grande expérience est nécessaire pour juger de leur efficacité ; mais en attendant, de l'avis pour ainsi dire unanime, il n'y a pas lieu d'abandonner la sérothérapie qui, en certains foyers, donne encore d'excellents résultats, à condition que le traitement soit correctement conduit et s'adapte à tous les incidents qui surviennent au cours de l'évolution de la maladie. »

Observations

OBSERVATION I

Riv... Charles, entré dans le service des maladies contagieuses le 19 octobre 1938.

L'affection a débuté le 11 octobre par une violente douleur lombaire qui a été progressivement en s'atténuant, mais qui a fait place à des céphalées très vives et qui n'ont fait qu'augmenter depuis.

Durant ce laps de temps la température a été élevée et irrégulière.

Le 18 octobre, le malade ayant présenté de la raideur de la nuque, le médecin traitant fait une ponction lombaire qui permet de retirer un liquide légèrement eau de riz.

Le 19 octobre le malade est envoyé dans le service.

A l'examen on constate qu'il existe un peu de raideur de la nuque, pas de signe de Kernig, ni de Brudzinski.

Le foie déborde légèrement les fosses côtes. La rate est perçue.

L'examen cardiaque et pulmonaire ne montre rien d'anormal.

Les réflexes tendineux sont tous obtenus.

La température est à 38°.

Le 19 octobre, une ponction lombaire permet de retirer un liquide légèrement opalescent, dans lequel l'examen montre :

A la cellule de Nageotte : 800 éléments (34 % de polynucléaires altérés). Sucre : 0,45. Albumine : 0,75.

Le malade reçoit immédiatement :

15 cc. de sérum anti-méningococcique intra-rachidien.

15 cc. de sérum anti-méningococcique intra-veineux.

40 cc. de sérum anti-méningococcique intra-musculaire.

Du 20 au 24 octobre, on fait chaque jour :

Entre 20 et 25 cc. de sérum intra-rachidien,

70 cc. de sérum intra-musculaire,

50 cc. de sérum intra-veineux.

De plus il absorbe chaque jour par la bouche 4 comprimés de Septoplix.

Durant cette période l'aspect du L. C. R. ne se modifie pas.

Le sucre s'abaisse jusqu'à 0,30.

L'albumine s'élève à 1 gr. 30.

Les polynucléaires atteignent la proportion de 80 %.

Un des examens a montré l'existence indiscutable de méningocoques.

Le 23 octobre le liquide est devenu très louche, franchement eau de riz, l'albumine s'élève à 3 grammes.

La température oscille entre 38 et 39°.

Le 24 octobre, on note : « Les signes fonctionnels et liquidien ont augmenté bien que le sérum ait été fait

d'emblée à doses fortes. Ce matin le liquide est un peu moins trouble, mais il existe des signes évidents de méningite sérique. On ne peut injecter que 15 cc. de sérum dans le rachis. On fait de l'adrénaline.

Les 26 et 27 octobre le malade absorbe 6 comprimés de Septoplix.

Les 26, 27, 28, 29 octobre on fait 10 cc. de la solution de Septoplix intra-rachidienne, tout en supprimant le sérum intra-rachidien.

La température s'abaisse à 37°5 puis à 37°.

L'état général va en s'améliorant.

Le 28 octobre un examen du L. C. R. montre : 40 % de polynucléaires.

Sucre 05,0. Albumine 1,25.

La convalescence est rapide, sans aucun incident et sans élévation thermique.

Le malade quitte le service le 12 novembre en excellent état.

Le traitement de ce malade a comporté :

Sérum anti-méningococcique 1.170 cc.

Septoplix 18 gr. per os. 45 cc. intra-rachidiens.

OBSERVATION II

Monach... Maurice, 19 ans, envoyé du service d'O. R. L. pour méningite le 21 novembre 1939.

Rien à signaler dans les antécédents du malade sinon une otorrhée droite durant depuis 9 ans.

Le 20 novembre apparition d'otalgies violentes avec signes méningés.

Envoyé le jour même dans le service d'O. R. L. le malade a subi un évidement pétro-mastoïdien total.

Une ponction lombaire pratiquée dans la soirée montre un liquide céphalo-rachidien louche.

Le 21 novembre on fait une deuxième P. L. et l'examen du L. C. R. montre l'existence de méningocoques.

Le malade est transféré immédiatement à la Clinique des maladies contagieuses.

A l'entrée on se trouve en présence d'un malade de 19 ans qui présente des signes méningés discrets : légère raideur de la nuque, signe de Kernig, pas de Brudzinski.

Il se plaint de céphalées violentes et présente des vomissements en jets de type cérébral.

Par ailleurs l'examen est entièrement négatif, mise à part une légère hypertrophie splénique.

La température est à 37°6. Le pouls à 88.

Le 21 novembre au soir le malade reçoit 2 gr. de Dagénan en injection intra-veineuse, l'absorption per os étant difficile du fait des vomissements présentés par le malade.

Par ailleurs on commence les injections de sérum anti-méningococcique mais on ne peut faire que 10 cc. par doses fractionnées sous la peau, le malade ayant reçu du sérum anti-tétanique six mois auparavant.

Le 22 novembre dans un L. C. R. eau de riz l'examen montre :

A la cellule de Nageotte : 200 éléments dont 50 % de polynucléaires.

Sucre : 0,50.

Albumine : 1 gr.

Pas de microbes à l'examen direct.

Le malade reçoit 20 cc. de sérum intra-rachidien,
40 cc. de sérum intra-musculaire,
1 gr. de Solu-Dagénan en injection intra-veineuse,
1 gr. de Dagénan per os.

Le 23 novembre l'état du malade s'est un peu amélioré.

Mais l'examen du L. C. R. montre :

A la cellule de Nageotte : 1.080 éléments.

Le sucre est 0,40. L'albumine à 1 gr.

A l'examen direct : un ou deux diplocoques à Gram négatif.

Même traitement.

Le 24 novembre le L. C. R. renferme : 540 éléments blancs dont 11 % de polynucléaires.

A partir du 25 novembre l'état du malade s'améliore rapidement. Les vomissements ont cessé. La température est normale.

La plaie mastoïdienne a un excellent aspect.

On arrête les injections de sérum et on donne du Dagénan pas doses décroissantes : 1 gr. 50 puis 1 gr. pendant 5 jours.

Le 5 décembre le malade est renvoyé dans le service d'O. R. L. où sa convalescence s'effectue sans aucun incident.

Le traitement de ce malade a comporté :

150 cc. de sérum anti-méningococcique.

16 gr. de Dagénan.

OBSERVATION III

Ch. Française, 2 mois.

Il s'agit d'une enfant sans aucun antécédents pathologiques, nourrie au sein, qui fut prise, dans la nuit du 9 au 10 décembre 1939, de vomissements avec petites crises convulsives et plafonnement des yeux. Le 9 décembre sa température était à 39°. M^{lle} le D^r Lambert, appelée dans la matinée, constate une légère raideur de la nuque et fait une ponction lombaire qui permet de retirer un liquide légèrement opalescent dans lequel l'examen direct devait montrer l'existence de méningocoques.

Le Pr. Chalier, appelé le même jour, fait faire immédiatement :

4 cc. de sérum antiméningococcique polyvalent intrarachidien (il a été impossible de retirer plus de L. C. R.).

20 cc. de sérum anti-méningococcique intramusculaire et 1 gramme de Solu-Dagénan par voie intra-musculaire, l'absorption per os étant rendue assez aléatoire du fait des vomissements présentés chez l'enfant.

Les 10 et 11 décembre même traitement. La température oscille autour de 39°. L'enfant garde un peu de raideur de la nuque. Elle tette mieux mais vomit encore un peu.

L'examen du L. C. R. montre :

A la cellule de Nageotte environ 2.000 éléments blancs, dont 80 % de polynucléaires, 5 % de lymphocytes et 10 cellules.

Le sucre est inférieur à 0,30.

A l'examen direct : présence de méningocoques.

Le 14 décembre on a l'impression d'une amélioration nette, la température commence à baisser, l'enfant s'alimente facilement, ne vomit plus.

Depuis le 12 décembre on a remplacé le Solu-Dagénan par un comprimé de Dagénan de 0,50 per os. Le sérum a été continué aux mêmes doses.

Une ponction lombaire faite le 14 décembre a permis de retirer un liquide clair dans lequel l'examen montre : à la cellule de Nageotte 300 éléments blancs dont 10 % de polynucléaires, 10 % de lymphocytes, cellules altérées 80 %.

Sucre : 0,56.

Les 15 et 16 décembre on se contente de faire 10 cc. de sérum anti-méningococcique intra-musculaire.

Le 18 décembre l'enfant fait une poussée thermique à 38°2 coïncidant avec l'apparition d'un abcès de la fesse survenu après une injection de Solu-Dagénan.

Après incision de ce dernier, la convalescence se poursuit sans incidents mise à part une légère réaction sérique avec poussée thermique à 38°5 les 26 et 28 décembre, mais cette réaction n'a eu aucun retentissement notable sur l'état général et l'enfant se porte très bien actuellement.

En résumé, ce nourrisson de 2 mois a reçu comme traitement :

Sérum anti-méningococcique intra-rachidien et intra-musculaire : 120 cc.

Solu-Dagénan intra-musculaire : 2 gr. 50.

Dagénan per os : 2 gr. 50.

OBSERVATION IV

Brou... René, 9 ans.

Malade envoyé par le Pr. Chalié à la Clinique des maladies contagieuses le 3 février 1940 pour méningite cérébro-spinale.

Il s'agit d'un enfant qui a toujours été en très bonne santé ; il n'a présenté comme maladies de l'enfance que la rougeole et la varicelle. Le 28 janvier l'enfant est enrhumé, il présente un coryza très marqué. Puis il se plaint de ses yeux, ses parents racontent qu'il avait du larmoiement et de la congestion oculaire.

Les 29, 30, 31 janvier il va encore à l'école.

Le 1^{er} février l'enfant se sent moins bien, sa température prise à 10 heures était à 37°6, le soir elle s'élève à 40°3.

Ce même jour il se met à vomir et se plaint de douleurs musculaires diffuses et de céphalées.

Le 2 février, même état, la température est à 37°2 le matin, 40°2 le soir.

Apparition de taches purpuriques.

Le 3 février, le Dr Daujat, médecin traitant, trouve des signes méningés et fait appeler le Pr. Chalié. Celui-ci fait une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien très trouble, nettement eau de riz. L'examen de ce liquide donne les résultats suivants :

Sucre : 0,45. Albumine : 0,80.

Polynucléaires : 78 %. Lymphocytes : 6 %. Cellules : 16.

A l'examen direct : quelques petits méningocoques.

A l'entrée : Enfant de 9 ans paraissant présenter un assez bon état général. Intelligence éveillée ; psychisme parfaitement normal.

Le petit malade présente un peu de photophobie, se couche en chien de fusil et se plaint de céphalées d'intensité apparemment moyenne.

La température est à 37°5. Le pouls à 120.

On constate en découvrant l'enfant qu'il présente un certain nombre de taches purpuriques disséminées sur l'abdomen, le haut des jambes et le thorax.

La recherche des signes méningés permet de constater qu'il existe une raideur très marquée de la nuque, le signe de Kernig est positif, ainsi que le signe de Brudzinski.

L'examen cardiaque et pulmonaire est négatif.

Le foie n'est pas hypertrophié. La rate arrive au ras des fosses côtes. On commence immédiatement les injections de sérum anti-méningococcique.

15 cc. intra-rachidien.

20 cc. intra-veineux.

20 cc. intra-musculaire.

Même jour : 18 heures. L'enfant est dans un état satisfaisant, les vomissements ont cessé, la température n'est qu'à 38°4.

Pendant la journée il a absorbé 2 gr. de Dagénan (1 gr. en comprimés ; 1 gr. en suppositoires).

On refait la même quantité de sérum que le matin par les trois voies.

Le 4 février : l'enfant a passé une très bonne nuit, sa température est à 37°5, son pouls à 56.

La raideur de la nuque a peut-être un peu diminué, mais les autres signes méningés n'ont pas rétrocedé.

L'éruption purpurique pâlit un peu, pas des nouveaux éléments.

Le liquide céphalo-rachidien est toujours eau de riz, l'examen montre :

A la cellule de Nageotte : 3.000 éléments avec petit culot.

A l'examen direct : méningocoques intra et extra cellulaires.

Sucre : 0,56. Albumine : 0,50.

Polynucléaires : 60 %. Lymphocytes : 4 %. Cellules : 36.

Une hémoculture faite le jour de l'entrée dans le service est restée négative.

Même traitement que la veille.

Le 5 février le liquide céphalo-rachidien est toujours louche, il donne à l'examen :

A la cellule de Nageotte : 900 éléments avec petit culot.

A l'examen direct : pas de microbes.

Sucre : 0,60. Albumine : 0,45.

Polynucléaires : 65 %. Lymphocytes : 4 %. Cellules : 31

Le 6 février :

A la cellule de Nageotte : 150 éléments avec très léger culot.

Pas de microbes à l'examen direct.

Sucre : 0,56.

Polynucléaires : 34 %. Lymphocytes : 16 %. Cellules écrasées : 50.

L'état général continue à s'améliorer très rapidement. La raideur de la nuque et les céphalées diminuent. Le Kernig persiste, mais les signes de Brudzinski sont moins nets. L'enfant commence à s'alimenter légèrement ; depuis le début du traitement il n'a plus vomi.

Le 7 février, le liquide céphalo-rachidien a un aspect presque normal :

A la cellule de Nageotte : 75 éléments.

Pas de microbes à l'examen direct ni en cultures.

Sucre : 0,70. Albumine : 0,45.

Polynucléaires : 10 %. Lymphocytes : 10. Cellules : 40.

Le 11 février : l'enfant va de mieux en mieux. La raideur de la nuque a disparu ; seule persiste un peu de raideur du rachis.

On peut le considérer comme guéri.

Le traitement a comporté :

Une dose totale de sérum de 580 cc.

Une dose totale de Dagénan de 23 grammes.

OBSERVATION V

Bav... Robert, 6 ans.

Malade envoyé à la Clinique des maladies contagieuses par le Dr Germain pour signes méningés, le 21 février 1940.

Il n'y a rien à signaler dans les antécédents de cet enfant qu'une adénite cervicale suppurée, soignée à l'âge de 4 ans à l'Hôpital des Enfants malades, avec

séjour de convalescence de six mois à San Salvador où l'enfant a contracté les oreillons.

Cet hiver l'enfant était très bien portant, allait régulièrement à l'école. Cependant depuis le début du mois de février sa mère remarqua que son appétit était moins régulier, par ailleurs il se plaignait souvent de douleurs dans sa fosse iliaque droite et vomit à plusieurs reprises.

L'affection actuelle aurait débuté le 11 février 1940.

Ce jour-là l'enfant vomit son repas de midi et se plaint de céphalées ; sa température s'élève à 39°, le soir elle atteint 40°.

Le 12 février le petit malade continue à vomir abondamment, sa température est à 40°6. Il se plaint de douleurs diffuses et présente de la raideur de la nuque. Le médecin appelé l'envoie immédiatement dans le service.

A l'entrée, on se trouve en présence d'un enfant qui présente un assez bon état général et qui conserve toute sa lucidité. Sa température est à 40°6.

A l'examen, on constate la présence de signes méningés au complet : raideur de la nuque, signe de Kernig, signes de Brudzinski.

La rate est légèrement hypertrophiée. Pas de purpura.

L'examen est négatif par ailleurs.

On fait immédiatement une ponction lombaire qui permet de retirer un liquide eau de riz avec un gros culot grisâtre.

L'examen de ce liquide montre :

A la cellule de Nageotte : éléments trop nombreux pour être comptés.

A l'examen direct : méningocoques intra-cellulaires.

Sucre : 0,10. Albumine : 1 gr.

Polynucléaires : 84 %. Lymphocytes : 2 %. Cellules : 13.

On pratique immédiatement une injection intrarachidienne de 15 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent auxquels on associe 5 cc. de la solution de Néo-Coccyll (1162 F) à 0,8 pour 100.

On fait 20 cc. de sérum par voie intra-veineuse et 30 cc. intra-musculaire. On institue également un traitement au Dagénan per os à raison de 2 gr. par jour.

Le 13 février, on constate que la température est passée de 40°6 à 37°3. L'enfant paraît aller un peu mieux, mais la raideur de la nuque est toujours très marquée.

Le liquide céphalo-rachidien est toujours eau de riz, il donne à l'examen :

Sucre : 0,25. Albumine : 0,95.

A l'examen direct : un méningocoque douteux.

Polynucléaires : 70 %. Lymphocytes : 8 %. Cellules : 21.

On pratique matin et soir une injection intrarachidienne de 15 cc. de sérum que l'on associe le matin à 5 cc. de Néo-Coccyll pendant les 3 premiers jours. On fait également matin et soir 20 cc. de sérum intra-veineux et 20 cc. de sérum intra-musculaire.

Par ailleurs on continue le Dagénan per os à raison de 2 gr. par jour.

Le 14 février on trouve dans le liquide :

A la cellule de Nageotte : 960 éléments.

Pas de microbes à l'examen direct.

Sucre : 0,35. Albumine : 0,95.

Polynucléaires : 75 %. Lymphocytes : 10 %. Cellules : 15.

Le 16 février on note une amélioration très nette de l'état général, la nuque est un peu moins raide, l'enfant déclare que ses céphalées ont diminué d'intensité.

L'examen du liquide céphalo-rachidien montre :

A la cellule de Nageotte : 180 éléments blancs.

Sucre : 0,56.

Polynucléaires : 20 %. Lymphocytes : 40 %. Cellules : 40.

Le 22 février, l'enfant peut être considéré comme guéri, il joue assis sur son lit, s'alimente normalement ; il ne se plaint plus que d'un peu de raideur au niveau de son rachis.

Le traitement a comporté :

Une dose totale de sérum de 490 cc.

16 gr. 50 de Dagénan et 15 cc. de la solution de Néo-Coccyll.

OBSERVATION VI

Fin... Jean, 1 an 1/2. Il s'agit d'un petit malade qui entre à la Clinique des maladies contagieuses le 16 février 1940 pour phénomènes méningés. Il a toujours eu une excellente santé et s'est élevé sans aucune difficultés.

L'affection actuelle a débuté le 14 février, à 4 heures du matin. L'enfant s'est réveillé en pleurant et parais-

sait souffrir de la tête ; sa température s'élevait à 39°.

Il vomit ses tétés, et présente depuis lors une constipation opiniâtre.

Les parents ne purent trouver un médecin que le 15 février, celui-ci pensa d'abord à des troubles de la dentition et ce n'est que le 16 février qu'il envoie le malade dans le service.

A l'entrée, la température de l'enfant est de 39°.

Il se présente avec une raideur très marquée de la nuque et du rachis.

Il n'existe pas de signe de Kernig, ni de Brudzinski bien net.

On note quelques taches purpuriques discrètes sur l'abdomen et le thorax. Par ailleurs l'examen est négatif.

La ponction lombaire immédiatement pratiquée donne issue à un liquide eau de riz dans lequel l'examen montre :

A l'examen direct de très nombreux méningocoques.

Éléments blancs : Polynucléaires : 88. Lymphocytes :

4. Cellules : 8.

Sucre : 0,10. Albumine : 0,95.

On fait immédiatement 10 cc. de sérum intra-rachidien avec 5 cc. de la solution de Néo-Coccyll à 0,85 ; par ailleurs on fait également 20 cc. de sérum intra-musculaire et on donne 2 gr. de Dagénan per os.

Le 10 février le liquide céphalo-rachidien est encore eau de riz.

L'examen de laboratoire donne à peu près les mêmes résultats que la veille.

On fait, le matin, 15 cc. de sérum intra-rachidien avec du Néo-Coccyll, et 25 cc. de sérum intra-musculaire.

Le soir on fait 10 cc. de sérum intra-rachidien et 20 cc. intra-musculaire. Par ailleurs on fait prendre à l'enfant 1 gr. 50 de Dagénan per os.

Le 18 février la situation paraît s'améliorer. La température est tombée à 38°. L'enfant est moins raide, il ne vomit plus.

Dans le liquide toujours trouble on trouve encore quelques méningocoques intra-cellulaires, mais le sucre est remonté à 0,25.

On fait encore une injection de 15 cc. de sérum intra-rachidien associé au Néo-Coccyll et deux injections intra-musculaires de 20 et 25 cc. de sérum.

On continue le même traitement du 19 au 22 février, sauf les injections de Néo-Coccyll qui sont arrêtées après les trois premiers jours.

L'enfant va de mieux en mieux, il s'alimente facilement, s'assied sur son lit spontanément, s'intéresse à son entourage.

Le 23 février la température remonte à 39°5. L'explication de cette élévation thermique est facile à trouver car on constate en examinant l'enfant qu'il présente un beau début d'éruption sérique avec de larges placards érythémateux. Par ailleurs l'enfant ayant présenté quelques vomissements on ne lui donne plus qu'un comprimé de Dagénan par jour.

Le 24 février, le liquide céphalo-rachidien très légèrement trouble renferme 250 éléments. Le sucre est à 0,47.

Le 28 février la température est retombée à 37°; l'enfant va parfaitement bien et peut être considéré comme guéri.

Le traitement a comporté :

410 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

15 cc. de la solution de Néo-Coccyll à 0,85 %.

12 gr. de Dagénan per os.

OBSERVATION VII

Sot... Marie-Gabrielle, 3 ans et demi.

Il s'agit d'une petite malade envoyée à la Clinique des maladies contagieuses par le Dr Sanlaville pour méningite cérébro-spinale.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

L'affection actuelle a débuté brusquement dans la nuit du 17 au 18 février par une douleur angineuse, un peu de céphalée et une légère élévation thermique. L'enfant se plaignait en outre de ne pouvoir remuer sa jambe droite qui était douloureuse.

Le 18 février l'enfant présente une crise convulsive avec perte de connaissance.

Le 21 février, apparition de raideur généralisée et de rachialgies, en présence desquelles le médecin traitant conseille l'entrée dans le service.

A l'entrée, on se trouve en présence d'une enfant qui présente un bon état général, mais qui semble assez obnubilée.

Sa température est à 38°6.

L'examen montre une raideur de la nuque extrêmement marquée, et un signe de Kernig très net. Pas de Brudzinski.

On constate qu'il existe sur tout le corps des taches purpuriques discrètes, prédominant surtout à la face interne des cuisses.

Par ailleurs l'examen est négatif, on ne sent ni le foie, ni la rate.

La ponction lombaire permet de retirer un liquide trouble ; eau de riz, avec gros culot de centrifugation.

L'examen direct montre de très nombreux méningocoques intra et extra cellulaires.

L'albumine est à 1 gr. 40. Le sucre à moins de 0,10.

Éléments blancs : Polynucléaires : 93. Lymphocytes : 3. Cellules : 4.

On fait dans la journée :

Une injection intra-rachidienne de 20 cc. de sérum anti-méningococcique avec 10 cc. de la solution de Néo-Coccyll à 0,85 %.

Deux injections intra-musculaires de 30 cc. de sérum.

Et on donne 2 gr. de Dagénan per os.

Le traitement est continué de façon identique les 22 et 23 février. Mais le 23 l'injection intra-rachidienne est assez mal supportée, l'enfant se met à pousser des cris perçants et à se plaindre de son abdomen.

Le 25 février, la ponction lombaire donne issue à un liquide nettement hémorragique. L'injection du sérum intra-rachidien est suivie d'un état de choc très marqué, avec petites crises convulsives. Le soir la température s'élève à 39°7. On a l'impression qu'il s'agit d'une méningite sérique.

Le 26 février, l'état de l'enfant s'est un peu amélioré,

la température est à 38°. On se contente de faire une ponction lombaire évacuatrice qui montre un liquide toujours nettement sanglant et on fait deux injections intra-musculaires de 30 cc. de sérum.

Un examen du liquide céphalo-rachidien fait le 27 février montre :

380 éléments à la cellule de Nageotte ; dont 45 polynucléaires, 30, lymphocytes et 25 cellules.

Le sucre est à 0,40.

Le 28 février, la température est à 38°, mais l'enfant commence une éruption sérique.

Il persiste un certain degré de raideur de la nuque et du rachis, mais l'état est très nettement amélioré ; l'enfant joue dans son lit, réclame à manger, s'intéresse à l'entourage et déclare ne plus souffrir de la tête.

Elle peut être considérée comme guérie.

Le traitement a comporté :

470 cc. de sérum anti-méningococcique.

30 cc. de sérum anti-méningococcique.

30 cc. de la solution de Néo-Coccyll à 0,85 %.

12 gr. de Dagénan.

OBSERVATION VIII

Sam... Simone, 7 ans.

Il s'agit d'une petite malade envoyée à la Clinique par le Pr. Chalier pour méningite cérébro-spinale, le 22 février 1940.

Il n'y a rien à signaler dans ses antécédents.

L'affection actuelle a débuté le 17 février par une angine.

Le 20 février, des signes méningés ont fait leur apparition, quelques heures après une poussée purpurique.

Le 22 février le Pr. Chalier appelé en consultation envoie l'enfant dans le service.

A l'entrée, on se trouve en présence d'une fillette assez prostrée, dont la température s'élève à 39°.

La recherche des signes méningés montre l'existence d'une raideur de la nuque très marquée, avec un signe de Kernig très net. Pas de signe de Brudzinski.

Le pôle inférieur de la rate est nettement perceptible.

L'examen est négatif par ailleurs, il n'existe pas actuellement de taches purpuriques.

L'enfant se plaint de céphalées intenses.

La ponction lombaire donne issue à un liquide eau de riz dans lequel l'examen montre :

A l'examen direct : nombreux méningocoques.

Sucre : 0,20. Albumine : 1 gr.

On fait immédiatement 20 cc. de sérum intra-rachidien avec 7 cc. de la solution de Néo-Coccyll à 0,85 % et 30 cc. de sérum intra-musculaire.

Le 23 février, le liquide est un peu moins trouble, il renferme encore 1.500 éléments blancs, mais le sucre s'élève à 0,35 et on ne trouve plus de méningocoques à l'examen direct.

On fait toujours 20 cc. de sérum intra-rachidien associé au Néo-Coccyll avec une injection de 20 cc. intra-veineuse et deux injections intra-musculaires de 30 cc. De plus l'enfant absorbe 2 gr. de Dagénan per os.

Les 24 et 25 février même traitement, avec suppression du Néo-Coccyll, l'état de l'enfant s'améliore rapidement, elle ne se plaint plus de ses céphalées, la raideur va en diminuant, la température baisse progressivement.

Le 27 février, la ponction lombaire permet de retirer un liquide clair dans lequel l'examen montre :

A la cellule de Nageotte : 20 éléments blancs.

Sucre : 0,35. Albumine normale.

Le 28 février la température est normale, l'enfant joue assise sur son lit, s'alimente très facilement. Elle peut être considérée comme guérie.

Le traitement a comporté. :

310 cc. de sérum anti-méningococcique polyvalent.

20 cc. de la solution de Néo-Coccyll à 0,85 %.

13 gr. de Dagéнан.

Conclusions

1. — Les sulfamides constituent indiscutablement un appoint précieux dans la lutte contre le méningocoque.

2. — La sérothérapie dans les méningites à méningocoques ayant donné d'incontestables succès à condition d'être employée précocement et à dose suffisamment élevée ; son abandon serait une erreur grossière.

3. — Tous les cas traités depuis 6 mois à la clinique par le traitement conjugué : sérothérapie et chimiothérapie nous ont donné d'excellents résultats. Loin de se nuire mutuellement, les deux médications voient plutôt leur action renforcée.

4. — Nous sommes d'avis de faire le traitement d'attaque avec les doses habituelles de sérum et de donner du 693 per os à une dose adaptée à l'âge du malade et fractionnée au cours de la journée.

5. — Dans les cas très graves, nous associons 5 à 10 cc. de la solution à 0,85 % de 1162 F au sérum intra-rachi-

dien pendant les trois premiers jours, mais ce mode d'administration est susceptible de donner des hémorragies méningées.

6. — En cas de difficultés de l'absorption per os du sulfamide, on pourra utiliser les voies sous-cutanées ou rectales, mais la voie digestive paraît donner de meilleurs résultats.

VU :

Le Doyen,
Jean LÉPINE.

Le Président de la Thèse,
Joseph CHALIER.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Lyon, le 4 mars 1940.

Le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- ALLOT. — Teneur du L.C.R. en sulfamide au cours du traitement de la méningite à méningocoque. (*The Lancet*, 2 juillet 1938, p. 13.)
- AMER ABBAS. — Communication faite le 5 mai 1938 à la Société de Médecine et d'Hygiène tropicale de l'Égypte.
- ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY, PAILLAS et TIFFENEAU. — La sérothérapie et les éléments nouveaux du traitement de la méningite cérébro-spinale. (*La chimiothérapie. Annales médico-chirg.*, mars 1938.)
- ARMAND-DELILLE, LESTOQUOY, TIFFENEAU et MEYER. — Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoque. (*Annales médico-chirurg.*, novembre 1937, et *Société Médicale des Hôpitaux de Paris*, 22 octobre 1937.)
- BANKS. — Sérum et sulfamide dans le traitement de la méningite à méningocoque. (*The Lancet*, 11 juin 1938, p. 1334 ; 2 juillet 1938, p. 7.)
- BEAL et APPELBAUM. — Sulfanilamides dans les méningites. (*American J. of Médic.*, février 1938.)
- BERNHEIM M. — Méningite cérébro-spinale à méningocoques chez un nourrisson de 4 mois. Traitement par sérum et Dagenan associés. Guérison rapide. (*Société Méd. des Hôp. de Lyon*, 20 décembre 1938, p. 308.)
- BETHOUX, GOURDON et ROCHEDIX. — Chimiothérapie de la méningite cérébro-spinale à méningocoque. (*Annales médico-chirurgicales*, novembre 1937.)

- BOYER. — Contribution à l'étude clinique et thérapeutique de la méningite cérébro-spinale à méningocoque et de la méningococcémie d'après une statistique hospitalière de 116 cas. (*Thèse*, Lyon, 1932.)
- BRAHAM et ROSENTHAL. — Traitement de l'infection pneumococcique et méningococcique de la souris par le sulfamide, le sérum et l'association du médicament et du sérum. (*Public Health Report*, 28 mai 1937.)
- BRASSEUR. — Contribution à l'étude du para-amino-phényl-sulfamide (1162 F.) en thérapeutique infantile. (*Thèse*, Paris, 1938.)
- CLÉMENT. — *Bulletin et Mémoire Société de Pédiatrie*, février 1938.
- CRAWFORD et FLEMING. — Traitement de la méningite à méningocoque par le sulfamide. (*The Lancet*, 30 avril 1938, p. 1262.)
- DECOURT, MARTIN, HÉRAULT et PANTHIER. — Méningite à méningocoque compliquée de septicémie à méningocoques. Guérison de la méningite par une dose faible de sulfamide. (*Bulletin et Mém. Soc. méd. des Hôpitaux de Paris*, 13 mars 1939, p. 339.)
- DEVERNOIX. — Pronostic et traitement des méningites septiques otogènes et quelques autres complications des otites et des sinusites par le para-amino-phényl-sulfamide. (*Thèse*, Paris, 1938.)
- DIMSON. — Septicémie méningococcique chronique traitée par le 2 (amino-benzène-sulfamido-pyridine). (*The Lancet*, 20 août 1938, p. 424-426.)
- DIOT. — La thérapeutique sulfamidée doit-elle modifier le traitement de la méningite cérébro-spinale ? (*Maroc Médical*, janvier 1939.)
- DOMAGK. — *Dermatol. Work*, 107, 2 juillet 1938, p. 797.
- DOPTER. — Les maladies infectieuses en 1939. (*Paris Médical*, 3 juin 1939, p. 457.)
- DUJARRIC, DE LA RIVIÈRE, ROUX et CHEVE. — Sérothérapie et chimiothérapie associées pour le traitement de l'infec-

- tion méningococcique expérimentale. (*Académie de Médecine*, 18 juillet 1939.)
- ELDAHL. — Sulfanilamide intra-rachidienne dans les méningites à méningocoques. (*The Lancet*, 26 mars 1938, p. 712.)
- FOURNEAU E. — Introduction à la chimiothérapie antibactérienne par les dérivés organiques du soufre. (*Annales médico-chirurg.*, mars 1938.)
- FRAENKEL. — Sulfonamide dans les méningites méningococciques. (*British Medical Journal*, juillet 1938.)
- HARVIER et PERRAULT. — État présent de la chimiothérapie bactérienne par les produits sulfamides. (*Paris Médical*, 4 décembre 1937.)
- JAMBON, BIGONNET et BELVÈZE. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque B ; guérison par sérothérapie associée à l'administration de 1162 F en ingestion et injections intra-rachidiennes. (*Soc. des Sciences Médicales de Montpellier*, 3 mars 1939.)
- JEWESBURY. — Emploi du sulfamilamide dans le traitement de la méningite à méningocoque. (*The Lancet*, 4 juin 1938, p. 1262.)
- DE LAVERGNE et HELLUY. — A propos du traitement de six cas de méningite à méningocoques. (*Presse Médicale de Nancy*, 1^{er} octobre 1938.)
- LEMIERRE. — Traitement des méningites cérébro-spinales. (*Journal des Praticiens*, n^{os} 47 et 48, novembre et décembre 1939.)
- LEMIERRE, LAPORTE et TROTOT. — Guérison immédiate d'une méningococcémie après administration par voie bucale de para-amino-phényl-sulfamide. (*Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 27 mars 1939, p. 469.)
- LEONE A. — Utilité de la chimiothérapie sulfamidique dans les méningites cérébro-spinales. (*La Clinica Pediatrica*, février 1939.)
- LEREBoullet, BERNARD et VILLEY. — Méningite cérébro-spinale prolongée, cachectisante, compliquée de cécité et de

- surdité. Guérison complète des troubles sensoriels. (*Arch. de Méd. des enfants*, juin 1939.)
- LEREBOULLET et LELONG. — *Bulletin et Mémoire de la Société de Pédiatrie*, février 1938.
- LEVADITI et WEISSMANN. — Chimiothérapie de l'injection méningococcique expérimentale de la souris. (*C. R. de la Société de Biologie*, t. 125, 1937, et *Id.*, t. 125-604, 1937.)
- MARQUEZY, LAUNAY et M^{lle} MAGE. — Deux cas de guérisons de méningites cérébro-spinales à méningocoques traitées exclusivement par le 1162 F. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 14 octobre 1938, p. 1459.)
- MARSHALL, KENDALL, EMERSON et CUTTING. — *Journal of American Med. Assoc.*, 20 mars 1938, 108, 953.
- MARTIN René. — Traitement des méningites purulentes par le para-amino-phényl-sulfamide. (*Bulletin et Mémoire de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris*, juin 1938.)
- MARTIN, BIGNOTTI, JAMES et GUIARD. — Traitement de la méningite cérébro-spinale à méningocoque par le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F.).
- MARTIN, PANTHIER, NOUAÏLLE et M^{lle} HAMOND. — Discussion sur l'intérêt des injections de sulfamide par voie rachidienne dans le traitement des méningites purulentes. (*Presse Médicale*, 31 janvier et 2 février 1940.)
- MORNET Jean et DE L'ÉCLUSE. — Méningite cérébro-spinale guérie par le carboxy-sulfamido-chrysoïdine. (*Presse Médicale*, 11 juin 1938.)
- MORTON, EWING, EBSWORTH. — Traitement de la méningite à méningocoque par le sulfamide. Relation de 3 cas. (*British Medical Journal*, 1363, 25 juin 1938.)
- MURAZ, CHIRLE et QUEGUINIER. — Essai comparé du traitement de la méningite cérébro-spinale dans les régions coloniales rurales (Niger Français). (*Presse Médicale*, 16 juillet 1938 et 6 septembre 1939.)
- NÉAL J.-B. — Traitement des infections aiguës du système nerveux par le sulfanilamide. (*Journ. of Americ. Medic. Assoc.*, 1359, octobre 1938.)

- NETTER. — Action bactériologique du sulfanilamide sur le méningocoque dans le L. C. R. (*Proc. of the Society for Exp. Biol. and Medic.*, février 1938, vol. 38, p. 37.)
- ODINET et LINGLIN. — Deux cas de méningite cérébro-spinale rebelle au sérum antiméningococcique, traités et guéris par le para-amino-phényl-sulfamide. (*Soc. de Thérapeutique*, 14 décembre 1938.)
- PANGRAZ R. — Prontosil dans la méningite épidémique. (*Deutsch. med. Woch.*, n° 24, 25 juin 1937.)
- PPERSON-BROWN. — Action du sulfamide et du sérum antiméningococcique sur l'infection méningococcique de la souris. (*Bulletin John's Hopk Hospital*, octobre 1937.)
- POINSO, AUBANEL et M^{lle} COEN. — Le traitement par les sulfamides (1162 F.) et le sérum dans les méningites cérébro-spinales à méningocoques du nourrisson. (*Comité Médic. des Bouches-du-Rhône*, 19 mai 1939.)
- POINSO, CIAUDO, AUBANEL et M^{lle} BALMANN (Marseille). — Purpura gangreneux méningococcique associé à une méningite cérébro-spinale. Guérison par la sérothérapie, le 1162 F. et la Vitamine A. (*Bulletin et Mém. Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 12 juin 1939, p. 891.)
- PROOM H. — Action thérapeutique du para-amino-benzine sulfamide dans l'infection méningococcique de la souris. (*The Lancet*, 2 janvier 1937.)
- PROOM et BUTTLE. — Para-amino-benzène-sulfamide dans les méningites bactériennes. (*The Lancet*, 13 mars 1937.)
- PUJOL et GUICHOU. — Méningite cérébro-spinale traitée et guérie par le sulfamide. (*Soc. Méd. Chir. et Phar. de Toulouse*, mai 1938.)
- RIBADEAU-DUMAS, J. CHABRUN et M^{me} DUFOUR. — Purpura fulminans méningococcique. Traitement par sulfamide et sérum. Guérison. (*Soc. de Pédiatrie*, 21 mars 1939.)
- ROSENTHAL, BAUER, BRAHAM. — Étude comparative sur des composés sulfamidés dans les infections expérimentales à pneumocoque, streptocoque et méningocoque. (*Public Health Report*, 52-662, 22 mai 1937.)

- SCHWENTKER, GALMANN et LONG. — Traitement de la méningite à méningocoque par le sulfamide. (*Journal of American Medicinal Assoc.*, 138, 1437, 27 avril 1937.)
- SCHWENTKER, SYDNEY, GELMAN, PERRIN et LOUX. — (*Journal of American medical Association*, novembre 1937.)
- SLOBOFFIANO. — Le traitement des méningites cérébro-spinales par les composés sulfamidés. (*Romania Medicala*, 1^{er} novembre 1938, n° 21, t. 16, p. 275.)
- TIFFENEAU et MEYER. — Traitement de la méningite cérébro-spinale par le para-amino-phényl-sulfamide (1162 F.). (*Paris Médical*, 18 septembre 1937.)
- TIXIER Léon. — Traitement des méningites aiguës par le sulfamide. (*Archives de Médecine des enfants*, octobre 1938.)
- TREFOUEL (M. et M^{me}), NITTI et BOVET. — Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (*Annales Médico-Chir.*, t. 3, n° 3, mars 1938.)
- WEILL-HALLE, COCHEMÉ et M^{lle} LAUTMANN. — Méningite purulente à méningocoque chez un enfant de 9 mois. Guérison. Sérothérapie et chimiothérapie associées. (*Soc. de Pédiatrie de Paris*, 15 février 1938.)
- WEILL-HALLE, MEYER et TIFFINEAU. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque chez un nourrisson, guérison rapide après traitement par le para-amino-phényl-sulfamide. (*Soc. Médicale des Hôp. de Paris*, 29 octobre 1937.)
- WILLIEN. — Thérapeutique de la méningite à méningocoque par le sulfamide. (*Jour. American Medic. Assoc.*, 20 février 1938.)
- ZAGDOUN M^{me} et M^{lle} OEMISCHEN. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque B. chez un nourrisson de 16 mois. Traitement par le seul chimiothérapie 1162 F. Guérison. (*Soc. Méd. Hôp. de Paris*, 4 novembre 1938.)

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION.....	9
CHAP. I. — Le sérum antiméningococcique.....	11
CHAP. II. — Les médications adjuvantes	19
CHAP. III. — Les sulfamides	25
CHAP. IV. — Conduite actuelle du traitement des méningites cérébro-spinales.....	35
OBSERVATIONS	45
CONCLUSIONS	67
BIBLIOGRAPHIE	69

